



TITLE:

腎癌細胞における主要組織適合抗原,接着分子の発現とInterferon- α ,Cimetidineによる修飾

AUTHOR(S):

呉, 秀賢; 水谷, 陽一; 寛, 善行; 中村, 英二郎; 光森, 健二; 高橋, 毅; 寺地, 敏郎; 岡田, 裕作; 吉田, 修

CITATION:

呉, 秀賢 ...[et al]. 腎癌細胞における主要組織適合抗原,接着分子の発現とInterferon- α ,Cimetidineによる修飾. 泌尿器科紀要 1998, 44(9): 621-626

ISSUE DATE:

1998-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116259>

RIGHT:

腎癌細胞における主要組織適合抗原, 接着分子の 発現と Interferon- α , Cimetidine による修飾

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

呉 秀賢, 水谷 陽一, 笥 善行, 中村英二郎
光森 健二, 高橋 毅, 寺地 敏郎, 岡田 裕作*
吉田 修**

EXPRESSION OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ANTIGENS AND ADHESION MOLECULES ON RENAL CELL CARCINOMA CELLS, AND EFFECT OF INTERFERON- α AND/OR CIMETIDINE ON THE EXPRESSION

Xiu-Xian Wu, Youichi MIZUTANI, Yoshiyuki KAKEHI, Eijiro NAKAMURA,
Kenji MITSUMORI, Takeshi TAKAHASHI, Toshiro TERACHI, Yusaku OKADA
and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Recently the combined therapy with interferon- α (IFN- α) and cimetidine has been reported to be effective against advanced renal cell carcinoma (RCC). IFN- α and cimetidine have an antitumor effect partly due to enhancement of cytotoxic activity of lymphocytes against cancer cells. We examined the expression of major histocompatibility complex (MHC) antigens and adhesion molecules on 4 fresh RCC cells and 5 RCC cultured cell lines, which have an important role in recognition and killing of cytotoxic lymphocytes against cancer cells. The effect of treatment with IFN- α and/or cimetidine on the expression of MHC antigens and adhesion molecules on RCC cells was also investigated.

MHC class I and leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) were expressed on all RCC cells, but not MHC class II. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and B7 were expressed on 6 and 5 of 8 RCC cells, respectively. IFN- α significantly augmented the expression of MHC class I in 6 of 9 RCC cells, ICAM-1 in 1 and LFA-3 in 2 of 8 RCC cells. However, IFN- α did not affect the expression of MHC class II and B7. On the other hand, cimetidine enhanced the expression of LFA-3 in 2 of 8 RCC cells, but not MHC antigens, ICAM-1 or B7. The combination of IFN- α and cimetidine did not show a synergistic enhancing effect on the expression of MHC antigens, ICAM-1, LFA-3 or B7.

These results suggest that IFN- α augments the sensitivity of RCC cells to lysis by cytotoxic lymphocytes partly due to the enhancement of expression of MHC class I, ICAM-1 and LFA-3 on RCC cells, and that cimetidine also augments the susceptibility of RCC cells to lymphocytes by the enhanced expression of LFA-3 on RCC cells.

(Acta Urol. Jpn. 44: 621-626, 1998)

Key words: Renal cell carcinoma, MHC antigen, Adhesion molecule, Interferon- α , Cimetidine

緒 言

Interferon- α (IFN- α) は腎細胞癌に対して比較的有効であるが, その奏効率は約10~20%程度である^{1,2)} 奏効例のほとんどは肺転移症例であり, また, complete response は少なく, ほとんどが partial response であり, 転移性腎癌に対する有効な治療法が

十分確立していないのが現状である²⁾ 最近, 進行性腎細胞癌に対して IFN- α と cimetidine との併用療法により, 高い奏効率が得られたとの報告がある³⁾ IFN- α , cimetidine は殺細胞性リンパ球の活性化など, おもに細胞性免疫を賦活し, 抗腫瘍効果を示すと考えられている^{4,5)} そこで今回われわれは, 4症例の新鮮腎癌培養細胞と5種類の腎癌株化細胞を用い, リンパ球が腫瘍細胞を認識し殺細胞効果を示すのに重要である主要組織適合抗原 (MHC) と接着分子の発現を検討した。さらに, この発現の IFN- α , cimetidine

* 現: 滋賀医科大学泌尿器科学教室

** 現: 東亜大学大学院

dine による修飾についても検討した。

対象と方法

1) 腎癌細胞

NC65, ACHN, Caki-1, Caki-2, A704 の5種類の腎癌株化細胞を使用した^{6,7)} これらの細胞は10% fetal bovine serum (Gibco, Glasgow, Scotland, UK), 25 mM HEPES (Gibco), 100 units/ml penicillin (Gibco), 100 μ g/ml streptomycin (Gibco) を含んだ RPMI-1640 medium (Gibco) で培養した。新鮮腎癌培養細胞は手術時採取した4症例の腎癌組織より以下の方法で作製した⁸⁾ 全例とも病理組織学的には renal cell carcinoma (RCC), alveolar type, clear cell subtype であった。患者1: T_{3b}N₁M₀, grade 2; 患者2: T₂N₀M₀, grade 2; 患者3: T₂N₀M₀, grade 1; 患者4: T_{3b}N₀M₁, grade 2。腎癌組織を細切し, 100%と75%の ficoll-paque (Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) を用い, 比重遠沈法にて腎細胞癌と tumor infiltrating lymphocyte (TIL) を分離した。100%の ficoll-paque の上層より TIL を, 75%の ficoll-paque の上層より腎癌細胞を採取した。上述の培養液で腎癌細胞を3回洗浄後, 初期培養細胞を作製した。付着細胞のみを新鮮腎癌培養細胞として以下の実験に用いた。また, 腎癌細胞以外の細胞のコンタミネーションは5%以下であった。

2) 薬剤とモノクローナル抗体

Cimetidine (Lot No. 9570) はスミスクラインビーチャム製薬株式会社より, IFN- α (Lot No. 816399) は日本ロシュ株式会社より提供を受けた。FITC を結合した MHC クラス I (Lot No. 03), MHC クラス II (Lot No. 046304), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1: Lot No. 16), leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3: Lot No. 07) と PE を結合した B7 (Lot No. 12) のモノクローナル抗体は Immunotech, Marseille, France より購入した。

3) フローサイトメトリー

新鮮腎癌培養細胞または腎癌株化細胞を種々の濃度の IFN- α (0~1,000 IU/ml), cimetidine (0~100 μ g/ml) で3時間または18時間で培養し, 洗浄したものを標的細胞とした。

標的細胞を MHC クラス I, MHC クラス II, ICAM-1, LFA-3, または B7 のモノクローナル抗体で 4°C で30分間反応させた。次に 0.2% bovine serum albumin, 0.01% NaN₃ を含んだ phosphate-buffered saline で2回洗浄し, その後 FACS can (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) を用いて腎癌細胞における MHC 抗原と接着分子の

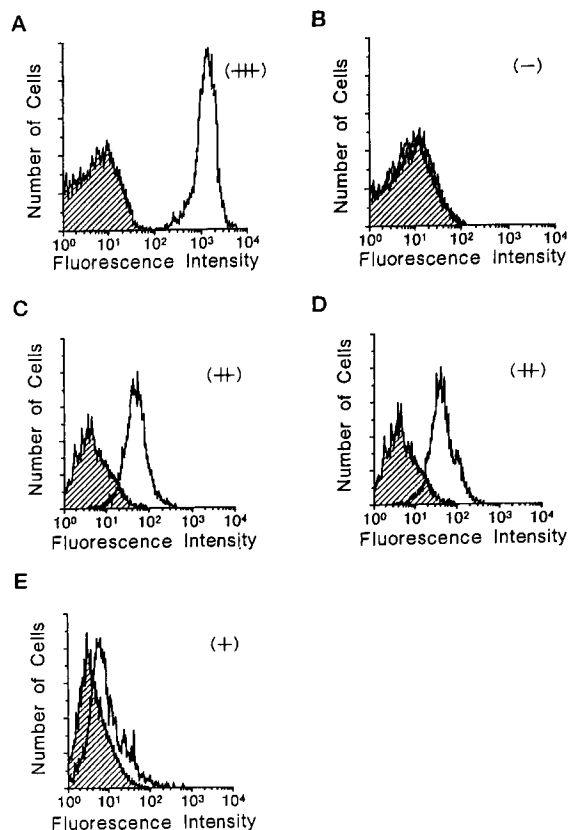


Fig. 1. A-E. Flow cytometric analysis of the expression of MHC class I, MHC class II, LFA-3, ICAM-1 and B7 on NC65 cell lines. A: MHC class I, B: MHC class II, C: LFA-3, D: ICAM-1, E: B7. Black smears represent the data using isotype-matched control antibodies.

発現を解析した。

4) フローサイトメトリーによる MHC 抗原と接着分子の発現

新鮮腎癌培養細胞と腎癌株化細胞における MHC 抗原と接着分子の発現レベルは, 発現細胞が10%以下のものを (-), 10~50%を (+), 50~90%を (#), 90%以上を (++) とする4グループに分類した (Fig. 1)。

IFN- α , cimetidine 処理による新鮮腎癌培養細胞と腎癌株化細胞の MHC 抗原と接着分子の発現の修飾は, Fig. 2B のごとく明らかな発現の増強が認められたものを (+), 明かな変化が認められなかったものを (-) と表示した。

結 果

1) 腎癌細胞における MHC 抗原と接着分子の発現

MHC クラス I と LFA-3 は測定したすべての新鮮腎癌培養細胞, 腎癌株化細胞とも発現していたが, 逆に MHC クラス II は測定したすべての腎癌細胞に発現していなかった (Table 1)。ICAM-1 は新鮮腎癌

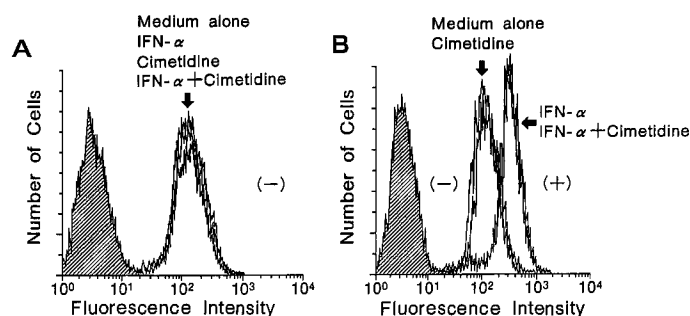


Fig. 2. A, B Flow cytometric analysis of the effect of IFN- α and/or Cimetidine on the expression of MHC class I on fresh RCC cells (Patient No. 1). Fresh RCC cells were treated with IFN- α and/or Cimetidine for 3 hours (Fig. 2A) or 18 hours (Fig. 2B). Black smears represent the data using isotype-matched control antibodies.

Table 1. Expression of MHC antigens and adhesion molecules on RCC cells

RCC cells	Expression of MHC antigens and adhesion molecules ^{a)}				
	MHC class I	MHC class II	ICAM-1	LFA-3	B7
Cell lines					
NC65	##	—	+	+	+
ACHN	##	—	—	+	+
Caki-1	##	—	+	+	—
Caki-2	##	—	+	+	—
A704	##	—	ND	ND	ND ^{b)}
Fresh RCC					
Patient No. 1	##	—	+	+	+
Patient No. 2	##	—	+	+	+
Patient No. 3	##	—	—	+	—
Patient No. 4	##	—	+	+	+

^{a)} The levels of expression of MHC antigens and adhesion molecules were examined by flow cytometry and divided into four groups as described in Materials and Methods. —: Less than 10% positive cells, +: 10-50%, #: 50-90%, ##: More than 90%. ^{b)} ND: Not determined.

培養細胞 4 例中 3 例と NC65, Caki-1, Caki-2 において発現しており, B7 は新鮮腎癌培養細胞 3 例と NC65, ACHN において弱い発現が認められた。

2) 腎癌細胞における MHC 抗原と接着分子の発現の IFN- α , cimetidine による修飾

(1) 種々の濃度の IFN- α (10~1,000 IU/ml) で ACHN と新鮮腎癌培養細胞 (症例 1) を 18 時間処理したところ, 10, 100 IU/ml 濃度の IFN- α では MHC クラス I の発現の増強が認められなかったが, 1,000 IU/ml 濃度の IFN- α を使用した時には発現の増強が認められた。

一方, リンパ球を活性化すると報告がある cimetidine の濃度 (1~100 μ g/ml)^{9,10)} では MHC クラス I の発現の増強が認められなかった。

(2) IFN- α (1,000 IU/ml) で 3 時間または 18 時間 ACHN と新鮮腎癌培養細胞 (症例 1) を処理したところ, 3 時間処理では MHC クラス I の発現の増強が認められなかったが, 18 時間処理では発現の増強が

認められた。

また, 3 時間または 18 時間の cimetidine (100 μ g/ml) 処理では ACHN と新鮮腎癌培養細胞 (症例 1) の MHC クラス I の発現は変化がなかった。

以上の結果から, 以後の実験に IFN- α は 1,000 IU/ml, cimetidine は 100 μ g/ml の濃度を使用し, 処理時間は 18 時間とした。

(3) 1,000 IU/ml の濃度の IFN- α で 18 時間処理したところ, MHC クラス I は新鮮腎癌培養細胞全例と Caki-1 と A704 に, ICAM-1 は新鮮腎癌培養細胞 1 例に, LFA-3 は新鮮腎癌培養細胞 1 例と Caki-2 に, それぞれ発現の増強が認められた。しかし, IFN- α 処理による MHC クラス II と B7 の発現の変化は認められなかった (Table 2)。

一方, 100 μ g/ml の cimetidine 18 時間処理では新鮮腎癌培養細胞 1 例と Caki-2 における LFA-3 の発現の増強が認められたが, MHC 抗原, ICAM-1, B7 の発現には変化が認められなかった。

Table 2. Effect of IFN- α and/or cimetidine on the expression of MHC antigens and adhesion molecules on RCC cells

MHC antigens or adhesion molecules	Treatment	Effect of IFN- α and/or cimetidine on the expression of MHC antigens and adhesion molecules ^{a)}								
		RCC cell lines					Fresh RCC (Patient No.)			
		NC65	ACHN	Caki-1	Caki-2	A704	1	2	3	4
MHC class I	IFN- α	—	—	+	—	+	+	+	+	+
	Cimetidine	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	IFN- α and cimetidine	—	—	+	—	+	+	+	+	+
MHC class II	IFN- α	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cimetidine	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	IFN- α and cimetidine	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ICAM-1	IFN- α	—	—	—	—	ND ^{b)}	+	—	—	—
	Cimetidine	—	—	—	—	ND	—	—	—	—
	IFN- α and cimetidine	—	—	—	—	ND	+	—	—	—
LFA-3	IFN- α	—	—	—	+	ND	—	—	—	+
	Cimetidine	—	—	—	+	ND	—	—	—	+
	IFN- α and cimetidine	—	—	—	+	ND	—	—	—	+
B7	IFN- α	—	—	—	—	ND	—	—	—	—
	Cimetidine	—	—	—	—	ND	—	—	—	—
	IFN- α and cimetidine	—	—	—	—	ND	—	—	—	—

^{a)} RCC cells were treated with IFN- α and/or cimetidine and the expression of MHC antigens and adhesion molecules were determined by flow cytometry. —: No change; +: Enhanced. ^{b)} ND: Not determined.

また、IFN- α と cimetidine とで同時に処理しても、IFN- α 単独処理の効果とほぼ同等であった。

考 察

リンパ球が癌細胞に対して殺細胞効果を示すには、まず癌細胞を認識し、結合する必要がある¹¹⁾。癌細胞の表面にある MHC 抗原や ICAM-1, LFA-3, B7 などの接着分子はこのリンパ球の認識、結合において重要な役割を果たしている。このうち MHC クラス I 抗原は抗原提示細胞が CD8 陽性細胞障害性 T 細胞に抗原を提示する際に、MHC クラス II 抗原は抗原提示細胞が CD4 陽性ヘルパー T 細胞に抗原を提示する際に拘束分子として働くことが知られており¹²⁾、LFA-3 と ICAM-1 は抗原提示細胞の T リンパ球への接着を促進し、T 細胞の増殖と IFN- γ の分泌を促進している¹³⁾。また、B7 は T リンパ球上の CD28 と作用することにより、interleukin 2 (IL-2) を含めた種々のサイトカインの分泌を増強し、CD4 陽性ヘルパー T 細胞の増殖と CD8 陽性細胞障害性 T 細胞の活性を増強させていると考えられている¹⁴⁾。

MHC クラス I 抗原はほとんどの有核細胞に発現しているが、MHC クラス II 抗原の発現は免疫担当細胞や血管内皮細胞などに比較的に限られている¹²⁾。免疫組織学的検討による腎癌細胞における MHC クラス I 抗原の発現は 20~93%、MHC クラス II 抗原の発現は 20~97% と報告されている^{15~17)}。われわれのフローサイトメトリーによる解析では、全例の新鮮

腎癌培養細胞と腎癌株化細胞において MHC クラス I は強く発現していたが、MHC クラス II は発現していなかった。われわれのデータと以前の報告と違いの原因の 1 つは実験方法の違いによるものであると考えられた。

細胞間接着分子である ICAM-1 は免疫組織学的解析により、腎細胞癌に高頻度に発現があると報告されている^{18,19)}。われわれの研究でも、検討した 8 例の腎癌細胞中 6 例に発現が認められた。また、LFA-3 も腎癌細胞に高頻度に発現しているといわれており²⁰⁾、今回検討したすべての新鮮腎癌細胞と腎癌株化細胞において LFA-3 の発現が認められた。

Bain らは 16 例の腎細胞癌腫瘍組織の免疫組織学的検討と 6 例の腎癌株化細胞のフローサイトメトリーによる解析では B7 の発現が認められなかったと報告している²¹⁾。しかし、今回検討した 8 例の腎癌細胞中 5 例に B7 の弱い発現が認められた。

IFN- α が抗腫瘍効果を示す機序として癌細胞に対する直接細胞傷害作用と細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞、マクロファージの活性化などを介した間接作用があると考えられている⁴⁾。IFN- α の腎癌細胞表面抗原の修飾作用として MHC クラス I 抗原、MHC クラス II 抗原、ICAM-1 の発現の増強が報告されている^{22~24)}。今回の検討では、IFN- α 単独処理により、新鮮腎癌培養細胞と腎癌株化細胞中 MHC クラス I は新鮮腎癌培養細胞 4 例と Caki-1 と A704 に、ICAM-1 は新鮮腎癌培養細胞 1 例に、LFA-3 は新鮮

腎癌培養細胞 1 例と Caki-2 に、それぞれ発現の増強が認められた。しかし、IFN- α 単独処理による MHC クラス II と B7 の発現には変化が認められなかった。したがって、IFN- α は 1 つには腎癌細胞の MHC クラス I と ICAM-1 と LFA-3 の発現を増強することにより、抗腫瘍効果を示していると考えられた。また、この IFN- α による発現増強効果は 1,000 IU/ml の濃度で認められたが、この濃度は臨床投与時に得られる濃度であった^{25,26)}

Cimetidine は histamine H₂ receptor の阻害剤として、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などの消化器潰瘍に対する薬剤として開発された²⁷⁾ 現在では、リンパ球の増殖、リンパ球の IL-2 産生の増強、細胞傷害性 T 細胞活性の増強など、おもに細胞性免疫を賦活し、抗腫瘍効果も有すると考えられている^{5,9,10)} Adams らは結腸直腸癌患者の術前術後 1 週間 cimetidine 投与例において、3 年生存率が 93% で、コントロールの生存率 59% と比べて明らかな有意差が認められたと報告している²⁸⁾ また、永野らは腎細胞癌肺転移に対し、cimetidine を投与し、有効であった 2 症例を報告している²⁹⁾

われわれの調べたかぎりでは、cimetidine 処理による MHC 抗原、ICAM-1, LFA-3, B7 の発現の変化についての報告は現在のところ認められなかった。われわれの検討では cimetidine 単独処理で 8 例の腎癌細胞中 2 例において LFA-3 の発現の増強が認められた。しかし、MHC クラス I, MHC クラス II, ICAM-1, B7 の発現には変化が認められなかった。Cimetidine の免疫賦活作用は 1 つには腫瘍細胞表面の LFA-3 発現を増強により、殺細胞効果を増強していることが示唆された。

Flodgren らは転移巣を有する悪性 melanoma 症例において IFN- α 単独投与では無効であったが、IFN- α と cimetidine の併用療法では有効であったと報告している³⁰⁾ また、Kinouchi らは進行性腎細胞癌に対して、IFN- α と cimetidine との併用療法により、高い奏効率が得られたと報告している³⁾

今回の検討では IFN- α と cimetidine とで同時に処理しても IFN- α 単独処理の効果とほぼ同等であった。IFN- α と cimetidine の併用療法の抗腫瘍効果の増強は、腫瘍細胞の主要組織適合抗原または接着分子の発現修飾によるものではなく、以前の報告にもあるようにエフェクター細胞であるリンパ球に作用することによる可能性が示唆された。また、今回の研究では IFN- α の濃度は 10~1,000 IU/ml を、cimetidine の濃度は 1~100 μ g/ml を用い、処理時間は 3 時間と 18 時間を用いたが、さらに濃度を上げたり、処理時間を長くすることにより、主要組織適合抗原や種々の接着分子などの発現修飾効果がある可能性が考えられた。

結 語

ヒト新鮮腎癌培養細胞および腎癌株化細胞における MHC クラス I, MHC クラス II, ICAM-1, LFA-3, B7 の発現を検討した。さらに、この発現の IFN- α , cimetidine による修飾についても検討した。IFN- α は腎癌細胞の MHC クラス I, ICAM-1, LFA-3 の発現を、cimetidine は LFA-3 の発現を増強することにより、リンパ球の腎癌に対する殺細胞効果を増強していることが示唆された。

文 献

- 1) Motzer RJ, Bander NH and Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **335**: 865-875, 1996
- 2) Dekernion JB, Sarna G, Figlin R, et al.: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* **130**: 1063-1066, 1983
- 3) Kinouchi T, Saiki S, Maeda O, et al.: Treatment of advanced renal cell carcinoma with a combination of human lymphoblastoid interferon- α and cimetidine. *J Urol* **157**: 1604-1607, 1997
- 4) Krown SE: Interferons and interferon inducers in cancer treatment. *Semin Oncol* **13**: 207-217, 1986
- 5) Grifford RRM and Tilberg AF: Histamine type-2 receptor antagonist immune modulation II. cimetidine increase interleukin-2 production. *Surgery* **102**: 242-247, 1987
- 6) Hoehn W and Schroeder FH: Renal cell carcinoma: two new cell lines and a serially transplantable nude mouse tumor (NC 65). *Invest Urol* **16**: 106-112, 1978
- 7) Hay R, Macy M, Chen TR, et al.: American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas. 6th ed, pp. 156-211, American Type Culture Collection, Rockville, 1988
- 8) Mizutani Y, Benjamin B, Fukumoto M, et al.: Enhanced susceptibility of c-myc antisense oligonucleotide-treated human renal cell carcinoma cell to lysis by peripheral blood lymphocytes. *J Immunother* **17**: 78-87, 1995
- 9) Gifford RRM, Hatfield SM, Schmidtke JR, et al.: Cimetidine-induced augmentation of human lymphocyte blastogenesis by mitogen, bacterial antigen, and alloantigen. *Transplantation* **29**: 143-148, 1980
- 10) Hahm KB, Park IS, Kim HC, et al.: Comparison of antiproliferative effects of 1-histamine-2 receptor antagonists, cimetidine, ranitidine, and famotidine, in gastric cancer cells. *Int J Immunopharmacol* **18**: 393-399, 1996
- 11) Liu C-C, Young LHY and Young JD-E: Lymphocyte-mediated cytotoxicity and disease. *N Engl J Med* **335**: 1651-1659, 1996

- 12) Benacerraf B: Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* **212**: 1229-1238, 1981
- 13) Wingren AG, Parra E, Varga M, et al.: T cell activation pathways: B7, LFA-3, and ICAM-1 shape unique T cell profiles. *Crit Rev Immunol* **15**: 235-253, 1995
- 14) Dessureault S and Gallinger S: Allogeneic lymphocyte responses to B7-1 expressing human cancer cell lines. *J Surg Res* **64**: 42-48, 1996
- 15) Angus R, Collins CMP and Symes MO: Expression of major histocompatibility complex (MHC) antigens and their loss on culture in renal carcinoma. *Eur J Cancer* **29A**: 2159-2160, 1993
- 16) 富田善彦: 腎細胞癌におけるクラス II 主要組織適合抗原. *日泌尿会誌* **81**: 1079-1086, 1990
- 17) Heinemann D, Smith PJB and Symes MO: Expression of Histocompatibility antigens and characterisation of mononuclear cell infiltrates in human renal cell carcinomas. *Br J Cancer* **56**: 433-437, 1987
- 18) Santarosa M, Favaro D, Quaia M, et al.: Expression and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients. *Int J Cancer* **62**: 271-275, 1995
- 19) Tomita Y, Nishiyama T, Watanabe H, et al.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on renal-cell cancer: possible significance in host immune responses. *Int J Cancer* **46**: 1001-1006, 1990
- 20) Ernstoff MS, Jaffee EM and Oeler T: The development and characterization of a natural killer cell-resistant human renal cell carcinoma cell line. *Nat Immun* **11**: 17-25, 1992
- 21) Bain C, Merrouche Y, Puisieux I, et al.: B7.1 gene transduction of human renal-cell-carcinoma cell lines restores the proliferative response and cytotoxic function of allogeneic T cells. *Int J Cancer* **67**: 769-776, 1996
- 22) Angus R, Collins CMP and Symes MO: The effect of α and γ interferon on cell growth and histocompatibility antigen expression by human renal carcinoma cells *in vitro*. *Eur J Cancer* **29A**: 1879-1885, 1993
- 23) 永田美保: 腎細胞癌組織における MHC 抗原の発現と IFN- α の MHC 抗原発現に与える効果. *日泌尿会誌* **84**: 814-821, 1993
- 24) Hathorn RW, Tos CL, Kaboo R, et al.: In vitro modulation of the invasive and metastatic potentials of human renal cell carcinoma by interleukin-2 and/or interferon-alpha gene transfer. *Cancer* **74**: 1904-1911, 1994
- 25) 古江 尚: インターフェロンの投与方法と副作用—生体内動態からみて— *癌と化療* **11**: 186-193, 1984
- 26) 田口鉄男: 各種悪性腫瘍患者に対するインターフェロンの効果について. *癌と化療* **11**: 194-204, 1984
- 27) Feldman M and Richardson CT: Histamine H₂ receptor antagonists. *Adv Intern Med* **23**: 1-24, 1978
- 28) Adams W and Morris D: Short-course cimetidine and survival with colorectal cancer. *Lancet* **344**: 1768-1769, 1994
- 29) 永野哲郎, 松田久雄, 朴 英哲, ほか: シメチジンが有効であったと思われる腎細胞癌肺転移の2例. *日泌尿会誌* **87**: 1201-1204, 1996
- 30) Flodgren P, Borgstrom S, Jonsson PE, et al.: Metastatic malignant melanoma: regression induced by combined treatment with interferon [HulFN- α (Le)] and cimetidine. *Int J Cancer* **32**: 657-667, 1983

(Received on April 23, 1998)
(Accepted on June 22, 1998)